

Prise en charge de l'hypertension artérielle chez le patient souffrant de maladie rénale chronique, que disent les guidelines en 2016 ?

Management of high blood pressure in patients with chronic kidney disease : summary of recent guidelines

J.-M. Hougardy¹ et M. Leeman²

¹Service de Néphrologie, Dialyse et transplantation rénale, ²Service de Médecine Interne, Hôpital Erasme, ULB

RESUME

La maladie rénale chronique et l'hypertension artérielle sont 2 pathologies fréquentes qui s'entretiennent mutuellement au cours de leur évolution. Lors des stades avancés de la maladie rénale chronique, une très grande majorité des patients sont hypertendus, mais présentent aussi des signes d'artériopathie (maladies artérielles coronariennes, cérébrales ou périphériques). Pratiquement un tiers des patients souffrant de maladie rénale chronique avancée souffrent d'hypertension artérielle résistante qui nécessite une prise en charge thérapeutique complexe. En cas de maladie rénale chronique, le traitement antihypertenseur est conditionné par les comorbidités, mais aussi par la protéinurie, facteur de risque cardiovasculaire indépendant du débit de filtration glomérulaire. Le traitement de l'hypertension artérielle est une pierre angulaire de la prise en charge du patient atteint de maladie rénale chronique. Il permet de limiter le risque d'événement vasculaire (par ex. infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral), mais aussi de ralentir la progression de la maladie rénale chronique. Différentes recommandations ont été publiées récemment sur le sujet afin de proposer une aide à la prise en charge thérapeutique de l'hypertension artérielle chez le patient atteint de maladie rénale chronique. L'objectif du présent article est d'en souligner les principaux éléments-clés.

Rev Med Brux 2016 ; 37 : 409-18

ABSTRACT

Chronic kidney disease and high blood pressure are two common diseases that mutually maintain during their evolution. In the advanced stages of chronic kidney disease, most patients are hypertensive and show signs of vascular disease (coronary artery disease, cerebrovascular or peripheral). Almost one third of the patients with advanced chronic kidney disease exhibit resistant hypertension that requires complex therapeutic management. In chronic kidney disease, antihypertensive treatment is conditioned by comorbidities, but also by proteinuria, which is an independent cardiovascular risk factor in addition to the rate of glomerular filtration rate. The treatment of high blood pressure is a cornerstone of the management of the chronic kidney disease. It limits the risk of cardiovascular events (eg. myocardial infarction, stroke), but also slows the progression of chronic kidney disease. Various recommendations have been recently published on the subject in order to offer assistance to the therapeutic management of hypertension in the patient suffering from chronic kidney disease. The purpose of this article is to highlight these main key elements.

Rev Med Brux 2016 ; 37 : 409-18

Key words : High blood pressure, chronic kidney disease, therapeutic management

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA) est un facteur de risque majeur dans la survenue et la progression de la maladie rénale chronique (MRC)¹. D'un autre côté, la MRC contribue à la survenue de l'HTA. Ces 2 pathologies s'entretiennent mutuellement et augmentent significativement le risque d'événements cardio-vasculaires (CV) du patient MRC, d'autant plus s'il est diabétique²⁻⁴. A titre illustratif, plus de 2/3 des patients atteints de MRC modérée (correspondant à un débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 30 et 60 ml/min) sont rapportés hypertendus. Le contrôle de la tension artérielle (TA) chez ces patients permet non seulement de limiter le risque d'événements CV, mais aussi de ralentir la progression de la MRC. Malheureusement, des données récentes suggèrent un risque important de sous-utilisation des traitements anti-HTA chez les patients MRC⁵.

Le cumul des facteurs de risques typiquement associés à l'HTA est fréquent en cas de MRC (par ex. tabagisme, obésité, sédentarité, dyslipidémie, diabète). Cependant, la MRC contribue spécifiquement à l'HTA par des phénomènes complexes qui aboutissent à l'artériosclérose (épaississement de la média, calcification et fibrose artérielle) et à l'athérosclérose accélérée (tableau 1). Si l'athérosclérose augmente le risque d'événements athéro-thrombotiques comme l'infarctus du myocarde, l'artériosclérose conduit à la rigidification et à la dégradation des propriétés élastiques et anticoagulantes de la paroi artérielle. L'artériosclérose augmente le risque de lésions des petits vaisseaux notamment cérébraux, rénaux et cardiaques et s'associe à la survenue d'événements mortels comme les arythmies, la décompensation

cardiaque congestive, ou encore la survenue d'accident vasculaire cérébral. Aux stades avancés de MRC, l'HTA s'aggrave encore par l'amplification de la surcharge hydro-sodée, expliquant que 20 à 35 % de ces patients présentent une HTA réfractaire⁶. La MRC, en s'associant à l'HTA, s'intègre donc dans le continuum pathologique qui débute par l'apparition de facteurs de risque CV communs et se poursuit par la survenue d'événements CV, voire du décès en raison du développement de facteurs de risque spécifiques de la MRC. C'est ainsi qu'environ 60 % des patients MRC arrivant au stade terminal (stade 5, soit un DFG < 15 ml/min) présentent une maladie coronarienne occlusive.

Outre le déclin du DFG, il est maintenant établi que la protéinurie est un facteur de risque indépendant de progression de la MRC vers le stade terminal^{7,8}. L'intensité de la protéinurie reflète le dommage structurel rénal (glomérulaire) et prédit fidèlement le risque CV et la mortalité, indépendamment de la perte de DFG⁹. Cette observation a été rapportée au cours de nombreuses études qui ont marqué la littérature scientifique traitant de l'HTA¹⁰⁻¹³. L'association DFG/albuminurie (ou protéinurie) (tableau 2) démontre que ce sont surtout les patients albuminuriques qui présentent le risque le plus élevé (progression de MRC, événements CV, mortalité), même en cas de DFG mieux conservé. Comme illustré sur le tableau 2, un stade 3a de MRC (DFG entre 59 et 45 ml/min) et fortement protéinurique (rapport albuminurie/créatininurie (ACR) > 300 mg/g, soit de catégorie " A3 ") est associé à un risque CV plus important qu'une MRC de stade 3b (DFG entre 44 et 30 ml/min) non protéinurique (ACR < 10 mg/g, soit de catégorie " A1 "). Depuis 2012, il est donc recommandé d'associer le niveau de DFG à l'intensité de protéinurie dans l'évaluation et le suivi de la MRC (tableau 2)⁸.

La survenue d'un événement CV (par ex. un infarctus du myocarde) chez le patient MRC est une cause fréquente de décès. Sa probabilité dépasse largement celle de devoir recourir à une technique de dialyse, surtout si le patient est jeune (MRC précoce) ou âgé (MRC tardive). Ainsi, quasi 80 % des patients en MRC de stade 4 (DFG entre 29 et 15 ml/min) décéderont d'un événement CV avant même d'atteindre le stade de MRC terminale. L'HTA du patient MRC est donc un puissant prédicteur de fragilité CV. De ce fait, le contrôle strict de l'HTA et des autres facteurs favorisant la progression de la MRC (par ex. la protéinurie), est indispensable. La première étape de ce contrôle est de considérer chaque patient MRC (certainement dès le stade 3b soit un DFG < 45 ml/min/1,73 m² selon les équations CKD-EPI 2009 ou MDRD) comme présentant un risque CV proportionnel au degré de sévérité de la MRC¹⁴. Les recommandations pour le traitement de l'HTA chez le patient MRC ont été récemment actualisées^{8,15-17}. L'objectif de cette revue est d'en souligner les points-clés qui ont pour but de guider le traitement de l'HTA chez le patient adulte souffrant de MRC.

Tableau 1 : Principaux processus physiopathologiques contribuant la modification de la paroi artérielle au cours de la MRC.

Processus	Commentaires
Excès de facteurs pro-calcifiant	Par ex. matrix Gla protein (MGP) ; favorise la médiacalcinose et la diminution secondaire de la compliance artérielle.
Défaut de facteurs anti-calcifiant	Par ex. Fétuine-A ; joue un rôle majeur dans la prévention des précipitations du calcium dans le compartiment vasculaire
Transformation des cellules musculaires lisses artérielles	Ces cellules se transforment en ostéo- et chondrocytes, responsables d'une modification fondamentale de la paroi artérielle et de la perte définitive de ses propriétés élastiques.
Toxines urémiques	Par ex. Indoxyl-sulfate. Elles sont très nombreuses (> 90) ; elles s'accumulent avec la sévérité de la MRC et peuvent favoriser l'activation leucocytaire, l'altération du glycocalyx et de l'endothélium (par ex. production de radicaux libres, augmentation des propriétés pro-coagulantes et favorisant l'agrégation plaquettaire, diminution de la production de NO, etc.), augmenter la prolifération des fibres musculaires lisses vasculaires et l'activation plaquettaire.

Tableau 2 : Association des catégories de DFG au degré de protéinurie pour la gradation de la sévérité de la MRC. L'albuminurie est exprimée en mg/g au départ d'un échantillon d'urines matinales. Il est aussi possible d'exprimer la protéinurie en mg/g à la place de l'albuminurie (adapté de ⁸ ; www.kdigo.org).

Pronostic de la maladie rénale chronique par catégories de débit de filtration glomérulaire (DFG) et d'albuminurie : KDIGO 2012				Catégories d'albuminurie,		
				Description et valeurs		
				A1	A2	A3
				Normal à légèrement augmentée	Modérément augmentée	Sévèrement augmentée
				< 30 mg/g	30-299 mg/g	≥ 300 mg/g
Catégories de DFG, descriptions et valeurs (ml/min/1.73m ²)	G1	Normal à élevé	> 90	Valeur de référence	Risque d'évolution faible	Risque d'évolution modéré
	G2	Légèrement diminué	60-89	Valeur de référence	Risque d'évolution faible	Risque d'évolution modéré
	G3a	Légèrement à modérément diminué	45-59	Risque d'évolution faible	Risque d'évolution modéré	Risque d'évolution élevé
	G3b	Modérément à sévèrement diminué	30-44	Risque d'évolution modéré	Risque d'évolution élevé	Risque d'évolution élevé
	G4	Sévèrement diminué	15-29	Risque d'évolution élevé	Risque d'évolution élevé	Risque d'évolution élevé
	G5	Faillite rénale (terminal)	< 15	Risque d'évolution élevé	Risque d'évolution élevé	Risque d'évolution élevé

DEPISTER L'HTA CHEZ LE PATIENT MRC

La définition et les méthodes de dépistage de l'HTA ne diffèrent pas de la population générale. Tout patient MRC présentant une TA régulièrement au-dessus de 140/90 mmHg doit être considéré comme souffrant d'une HTA¹⁸. De ce point de vue, il est important d'encourager les auto-mesures régulières par l'utilisation d'un tensiomètre automatisé dans l'environnement habituel du patient (généralement le domicile) car ces mesures présentent une meilleure valeur prédictive pour la véritable TA que celle donnée par la TA prise en cours de consultation¹⁹⁻²¹. Une règle simple pour le dépistage de l'HTA est la " règle des " : 3 mesures espacées de quelques minutes, matin et soir pendant 3 jours de suite telle que recommandée par la Société Française d'HTA. Le monitoring

ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) sur 24 heures est intéressant en cas de doute, mais aussi pour évaluer l'évolution de la TA nocturne et identifier les patients dont la TA ne diminue pas au cours du sommeil (référés comme " non-dippers " dans la littérature anglophone). Ces patients présentant un risque CV surajouté car chaque diminution de 5 mmHg de TA systolique pendant le sommeil est associée à une réduction de 17 % du risque CV²². En plus du contrôle de leur HTA, les patients " non-dippers " doivent faire l'objet d'une prise en charge étiologique (par ex. recherche d'un syndrome d'apnée du sommeil).

STRATEGIES GENERALES DE GESTION DE L'HTA CHEZ LE PATIENT MRC

Comme pour tout patient, il est nécessaire de

contrôler les facteurs de risque CV classiques. Il faut aussi définir les cibles thérapeutiques (objectifs " tensionnels ") selon :

- 1) les caractéristiques du patient telles que l'âge, les maladies CV et les comorbidités (telle qu'une rétinopathie diabétique) ;
 - 2) de la sévérité de la MRC (DFG et protéinurie) et de son risque de progression, et
 - 3) de la tolérance attendue au traitement proposé.
- Enfin, avant de proposer une modification du mode de vie et un traitement médicamenteux, il est important de considérer les éléments relevant de la MRC comme l'anémie, l'acidose métabolique, l'hyperkaliémie, l'hyperuricémie ou encore l'urémie. Certains médicaments peuvent influencer négativement ces paramètres (par ex. inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et anémie, diurétiques d'épargne potassique et kaliémie) et il est donc nécessaire d'en tenir compte.

Hygiène de vie et MRC

Les recommandations ayant trait à l'hygiène de vie sont toutes issues d'études observationnelles et aucune n'est spécifique du patient MRC. Leurs applications résultent du bon sens, mais sont bien trop souvent négligées. Le principe qui sous-tend aux mesures d'hygiène de vie postule que toute action qui diminue la TA diminue tant le risque CV que le risque d'évolution de la MRC (jusqu'à un certain degré de sévérité). Par ailleurs, une meilleure hygiène de vie a des effets pléiotropes illustrés par des actions simultanées sur le profil métabolique et la protéinurie. Les mesures d'hygiène de vie constituent donc une étape indispensable dans la prise en charge de l'HTA chez le patient MRC et présentent toutes des rapports bénéfice/risque et coût/bénéfice favorables. Les modifications d'hygiène de vie comprennent 3 volets principaux :

- *Indice de masse corporelle (IMC)* : il est recommandé d'atteindre un IMC entre 20 et 25 kg/m², en recourant aux stratégies diététiques, voire chirurgicales en cas d'IMC extrême. Dans ce contexte, les apports caloriques recommandés sont de 30 à 35 kcal/kg/j. La pratique d'une activité sportive régulière et d'intensité modérée (par ex. marche soutenue, 5 x ≥ 30 min par semaine) est recommandée. L'efficacité de cette mesure est très proche de celle visant à ramener un IMC correct, traduisant l'inter-dépendance étroite de ces 2 stratégies. Le gain moyen d'une telle mesure sur la TA est de 5-6 mmHg sur les valeurs systolique et diastolique⁸.
- *Consommation en sel* : la réduction de la capacité d'excrétion du sel au cours de la MRC contribue à l'HTA. De ce fait, la consommation en sel doit être limitée à < 90 mmol/jour (< 5 g NaCl soit < 2 g de sodium) chez le patient MRC hypertendu. La néphrite à perte de sel est une des rares contre-indications à un régime pauvre en sel en raison du risque élevé d'hyponatrémie et/ou d'hypotension orthostatique. L'effet bénéfique d'une limitation de la consommation en sel sur la TA est légèrement

inférieur à celui d'une perte de poids (- 5 mmHg et - 2,5 mmHg sur la TA systolique et diastolique respectivement). Par ailleurs, et c'est un point important, en cas de protéinurie, la limitation d'apport en sel contribue significativement au contrôle de TA, mais aussi à la réduction de la protéinurie (cf. infra).

- *Assuétudes éthylo-tabagiques* : L'arrêt du tabac devra être fortement encouragé et définitif tandis que la consommation quotidienne d'alcool sera limitée à < 3 verres pour les hommes et < 2 pour les femmes avec une diminution moyenne attendue de 4 et 3 mmHg sur la TA systolique et diastolique respectivement.

Ces différentes recommandations peuvent rencontrer des limites chez certains patients MRC. Notamment, le risque de limiter trop sévèrement les apports caloriques peut aggraver une situation de malnutrition du patient présentant une MRC modérée à sévère. En effet la MRC est associée à un état catabolique dans les stades avancés et il est peu opportun de recommander une limitation calorique trop importante dans ces situations. La restriction protéique ne doit pas être inférieure à 0,8 g/kg/j et doit se faire sous supervision médicale et par une approche diététique contrôlée. Par ailleurs la plupart des régimes hypocaloriques sont riches en potassium et protéines, pouvant limiter l'application de telles mesures. Comme pour toute mesure thérapeutique chez le patient MRC de stade 3b ou plus sévère, il est nécessaire d'en juger la faisabilité et le bénéfice attendu.

OBJECTIFS THERAPEUTIQUES SPECIFIQUES CHEZ LE PATIENT MRC

Lorsque MRC et HTA sont associés, il est quasi obligatoire d'instaurer un traitement médicamenteux de l'HTA¹⁵. Le choix thérapeutique tiendra compte, outre des facteurs de risque classiques et des comorbidités CV déjà présentes, de certains éléments spécifiques de la MRC comme sa sévérité, ses complications associées (telles que l'anémie, l'hyperkaliémie), l'importance de la protéinurie et du risque d'effets indésirables (tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension orthostatique, fatigue, dysfonctionnement érectile, cauchemars et troubles du sommeil, nombre trop important de médicaments antihypertenseurs, etc.).

Force des recommandations chez le patient MRC

La revue des recommandations internationales sur le sujet souligne la faible proportion d'études randomisées contrôlées chez le patient MRC. En effet, presque 60 % des recommandations se basent sur des preuves de qualité scientifique très limitée. Moins de 25 % des recommandations sont de bonne qualité, et aucune n'est d'excellente qualité^{8,16}. De même, seules 50 % des recommandations suggèrent leur application à la plupart des patients alors que pour les autres 50 %, des choix différents existent. Cette limitation du niveau de preuve des recommandations soulignerait-elle l'intérêt limité de la prise en charge de l'HTA chez

le patient MRC spécifiquement ? En effet, bien souvent les MRC de sévérité modérée à sévère sont exclues des études. Il en résulte une impossibilité de stratifier les recommandations thérapeutiques en fonction du degré de MRC, même si le bon sens suggère de différencier MRC modérée, avancée ou terminale en termes de posologies médicamenteuses et d'objectifs thérapeutiques. Enfin, beaucoup d'études ont été menées avec des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (sartans). C'est une source possible de biais de publication, pouvant potentiellement minimiser les bénéfices d'autres médicaments comme les antagonistes calciques (AC) non-dihydropyridiques.

Quelles cibles tensionnelles chez le patient MRC ?

Deux études principales ont évalué les objectifs tensionnels chez le patient MRC non diabétique, l'étude MDRD et l'étude AASK (patients afro-américains)^{10,23}. L'étude MDRD a suggéré qu'un contrôle strict de la TA ($\leq 125/75$ mmHg) permettait de ralentir la progression de la MRC et de diminuer le risque de décès à 10 ans en comparaison à un contrôle plus libéral ($\leq 140/90$ mmHg)²³. Il est important de souligner que cet effet n'était observé qu'en présence d'une protéinurie importante (> 1 g/24 heures) et provient d'une analyse limitée en sous-groupe. Ces résultats ont été corroborés par les études AASK (ratio protéine sur créatinine $> 0,22$ g/g), et ACCORD chez le patient diabétique^{10,24}. De ce fait la recommandation d'un contrôle strict de la TA doit être limitée aux seuls patients MRC protéinuriques (> 1 g/24 heures ou ratio protéine sur créatinine $> 0,22$ g/g). A l'opposé, l'objectif de contrôle tensionnel classique ($< 140/90$ mmHg) sera satisfaisant chez le patient MRC non-protéinurique comme résumé dans le tableau 3²⁵.

Il est donc important de modérer la nécessité d'un contrôle strict de la TA chez le patient tout venant¹⁶. Par exemple, les preuves manquent pour confirmer la nécessité d'une TA cible $< 125/75$ mmHg chez le patient diabétique protéinurique. En effet, de telles valeurs de contrôle peuvent augmenter très fortement le risque d'effets secondaires (par ex. hypotension orthostatique)²⁵. Aussi, en cas de MRC sévère, la médiacalcinose peut déjà favoriser l'hypoperfusion cérébrale (risque de confusion, vertige, chute) et/ou rénale (risque de progression de la MRC, insuffisance

rénale aiguë), pouvant même augmenter la mortalité²⁶. Dans ce cas de figure, un contrôle de TA trop strict aggravera encore ce phénomène²⁵. Le même raisonnement peut s'appliquer en cas de neuropathie autonome, relativement fréquente chez le patient plus âgé et/ou diabétique pour lequel une hypotension orthostatique sera à l'origine de chute et de fracture secondaire et sera aggravée par la déshydratation, d'autant plus que le traitement anti-HTA comprend des agents vasodilatateurs. De ce fait, le contrôle intensif de la TA perd son intérêt chez le sujet de ≥ 60 ans. Pour ce type de patient, il est recommandé de débiter un traitement pour une TA systolique ≥ 150 ou diastolique ≥ 90 mmHg avec une cible thérapeutique $< 150/90$ mmHg¹⁵. Cette souplesse de contrôle de TA présente aussi l'avantage de limiter le nombre de comprimés, d'améliorer la compliance et le coût du traitement.

Importance de la protéinurie

Les patients fortement protéinuriques ont un risque élevé de développement et de progression de MRC. Ce risque de MRC est nettement majoré en cas d'HTA. De nombreuses études démontrent la relation entre la limitation de la protéinurie et la baisse d'incidence des maladies CV (PROGRESS, PEACE, EUROPA, PREVEND IT)²⁷⁻³⁰. Dans la grande majorité des cas, c'est en réduisant la pression hydrostatique intra-glomérulaire que l'on peut limiter la protéinurie. De ce fait, les IEC ou les sartans, puissants vasodilatateurs de l'artériole glomérulaire efférente, sont des agents de choix en cas de protéinurie. Entre IEC ou sartans, aucune étude ne suggère la franche supériorité d'une de ces classes chez le patient MRC. A noter qu'une controverse récente existe à ce sujet, favorisant tout de même les IEC chez le patient diabétique³¹. De ce point de vue, le coût et la survenue d'effets secondaires (par ex. 5-20 % de toux avec les IEC), voire le profil pharmacologique (par ex. propriété uricosurique pour le losartan) peuvent être des arguments pour le choix de classe. Il faut souligner que le régime pauvre en sel potentialise leur efficacité sur la protéinurie³² et doit donc faire partie des recommandations lors de la prescription et délivrance du médicament au patient. Les conclusions générales à propos des IEC/sartans sont qu'ils ont un effet significatif sur le risque CV et la protéinurie, d'autant plus qu'elle est élevée (diminution moyenne de 40 %).

Tableau 3 : Cibles de TA chez le patient MRC < 60 ans (adapté de réf.²⁵).

	Catégories de protéinurie		
	Négligeable	Modérée	Importante
Protéinurie	< 0,3 g/j	0,3 - 1,0 g/j	> 1,0 g/j
Albuminurie	< 150 mg/j	150-500 mg/j	> 500 mg/j
MRC non-diabétique	< 140/90 mmHg	< 130/80 mmHg	< 125/75 mmHg
MRC diabétique	< 130-140/80	< 130/80 mmHg	< 130/80 mmHg < 125/75 mmHg ¹

¹ si patient jeune et protéinurie sévère

Ils sont donc un 1^{er} choix chez le patient protéinurique (surtout en cas d'ACR > 300 mg/g), qu'il soit diabétique ou non³³. Malgré ces effets sur la mortalité CV et l'intensité de la protéinurie, l'effet des IEC/sartans sur le ralentissement de l'évolution de la MRC reste plus discuté. Par conséquent, en l'absence de protéinurie, les IEC/sartans peuvent ne pas être un premier choix car n'apportent pas d'effet néphroprotecteur additionnel dans ce cas de figure³⁴. Enfin, la combinaison des IEC/sartans entre eux n'est plus recommandée en raison d'un rapport risque bénéfique nettement défavorable^{35,36}. De même, la combinaison des IEC/sartans avec l'inhibiteur du récepteur à la rénine (aliskirène) a montré un excès de mortalité (ALTITUDE) et est donc à proscrire³⁶.

Cas particulier du patient diabétique

De nombreuses études démontrent que le risque CV du patient diabétique est plus important que celui de la population générale, d'autant plus qu'une protéinurie est présente²⁴. Malheureusement, aucune des études sur le sujet n'a été élaborée spécifiquement pour la population MRC diabétique. Il est aussi important de considérer que la protéinurie peut être absente (par ex. stades débutants de néphropathie diabétique, en cas de cause non-diabétique à la MRC) pour certains patients diabétiques souffrant d'HTA (jusqu'à 25-30 % dans certaines séries). Pour ces patients, la TA cible est de 140/90 mmHg et en l'absence d'une rétinopathie diabétique, les IEC/sartans peuvent ne pas être un premier choix et les comorbidités orienteront le traitement. A l'inverse, le patient diabétique protéinurique pourrait bénéficier d'un contrôle strict de la TA (\leq 130/80 mmHg) avec une réduction de 50 % du risque d'événements CV comme le démontre la seule étude interventionnelle publiée (STENO-2)³⁷. A noter que de nombreuses mesures additionnelles accompagnaient le contrôle strict de la TA au cours de l'étude STENO-2 (contrôle diététique, traitement hypolipémiant, assistance à l'arrêt du tabac, anti-agrégation plaquettaire et intensification du contrôle glycémique). Par conséquent, ces mesures ne permettent pas de conclure que les résultats observés sont dus au seul contrôle strict de la TA. Par ailleurs, cette réduction du risque CV par un contrôle strict de la TA chez le patient diabétique n'a pu être démontrée dans une autre étude de grande échelle (ACCORD)²⁴.

Le patient MRC " non-dipper "

L'absence de réduction de la TA (" dipping ") au cours du sommeil est un facteur de risque pour la survenue d'événements CV et d'atteinte d'organes cibles (cœur, cerveau, reins). Chez le patient MRC dont la TA nocturne ne chute pas suffisamment (" non-dipper "), il est intéressant de restaurer cette chute de TA par la prise d'au moins un des médicaments anti-HTA au moment du coucher (par ex. IEC/sartans, AC). Cette gestion du traitement de l'HTA par une chronothérapie permettrait de réduire le risque cardio- et cérébro-vasculaire chez le patient MRC³⁸.

CHOIX DES AGENTS ANTI-HTA CHEZ LE PATIENT MRC

En l'absence de protéinurie, il convient de recourir aux associations préférentielles, comme suggéré ailleurs¹⁵. Généralement, le traitement initial du patient MRC comporte un IEC/sartans avec, si nécessaire, l'adjonction d'un AC ou d'un diurétique thiazidique (si le DFG est > 30 ml/min). Des situations spécifiques pourront amener à modifier ce traitement de 1^{re} intention. Par exemple, en cas de dysfonction systolique secondaire à un infarctus du myocarde, le choix d'un IEC/sartan ou d'un bêta-bloquant (BB) sera privilégié. En présence d'un angor stable, les BB et les AC constituent tous 2 une bonne option. Il est donc essentiel de tenir compte de comorbidités pour tous les stades de MEC et ce d'autant plus que le patient n'est pas protéinurique.

IEC, sartans, spironolactone et inhibiteur direct de la rénine (aliskirène)

En cas de MRC modérée à sévère, il est rare de contrôler la TA par une monothérapie. Chez le patient protéinurique, les IEC/sartans peuvent être combinés à l'ensemble des autres classes à l'exception d'eux-mêmes et de l'inhibiteur direct de la rénine (aliskirène). Il est possible que la combinaison IEC/AC soit meilleure que la combinaison IEC/Hydrochlorothiazide (HCT) pour ralentir la progression de la MRC (étude ACCOMPLISH)³⁹. Les IEC/sartans ont un effet principalement vasodilatateur responsable d'une baisse de la pression intraglomérulaire et secondairement de la protéinurie. De ce fait, une chute du DFG est attendue à l'instauration du traitement avec une majoration secondaire de la créatininémie de 30 % au maximum. En cas d'aggravation trop importante de la fonction rénale (+ 0,3 mg/dl par rapport à la créatinine de base), il est important d'exclure une sténose de l'artère rénale ou une autre cause précipitante. En cas de déshydratation (diarrhée, vomissements, pyrexie), il est important d'informer le patient de suspendre leur prise ainsi que celle des diurétiques afin d'éviter une insuffisance rénale aiguë secondaire.

Les IEC/sartans réduisent également la sécrétion d'aldostérone par la surrénale, mais chez 50 % des patients, cet effet est transitoire, justifiant l'adjonction d'un antagoniste de l'aldostérone (par ex. spironolactone, éplérénone) pour encore réduire la protéinurie (jusqu'à 40-50 % en cas d'association avec un IEC comme l'énalapril). Cette association reste discutée car peut provoquer une hyperkaliémie secondaire sévère (> 6,5 mmol/l) dans 5 à 10 % des cas et que le bénéfice ajouté sur l'incidence des événements CV reste incertain à nos jours⁴⁰. En général, le risque d'hyperkaliémie induite par les IEC/sartans est plus important en cas de DFG < 45 ml/min, surtout en cas de kaliémie > 4,5 mmol/l avant traitement. A noter que les anti-inflammatoires non-stéroïdiens peuvent également favoriser l'hyperkaliémie et la progression de la MRC ; ils sont à proscrire chez le patient MRC.

A ce stade, aucune étude randomisée et contrôlée n'a pu convaincre quant à l'utilité de l'aliskirène chez le patient MRC.

Diurétiques : thiazides et apparentés, diurétiques de l'anse

Les thiazides (HCT, bendroflumethiazide) et apparentés (chlortalidone, indapamide), ont une place indiscutable dans le traitement du patient HTA. Ils agissent essentiellement par une action natriurétique immédiate et potentialisent les effets des IEC/sartans, tout en limitant leur effet hyperkaliémiant. Cependant, ils modifient défavorablement le profil métabolique (hyperglycémie, hyperuricémie, adiposité viscérale), ce qui est à considérer chez le patient souffrant d'un syndrome métabolique. De plus leur efficacité reste très limitée ou inexistante dès que le DFG est < 30 ml/min. De ce point de vue, il est logique de les remplacer par un diurétique de l'anse certainement dès le stade 4 de MRC.

Les diurétiques de l'anse (furosémide, bumétanide, torasémide et acide éthacrynique) semblent moins efficaces que les thiazides pour contrôler l'HTA à long terme. Ils sont une option quasi obligatoire pour les stades avancés (DFG < 30 ml/min) et restent intéressants en cas de profil métabolique défavorable. Par ailleurs, le torasémide pourrait avoir un profil plus favorable que le furosémide au cours de la décompensation cardiaque, probablement en raison de l'inhibition de la sécrétion d'aldostérone par le torasémide, indépendamment de ses pouvoirs diurétiques⁴¹.

Bêta-bloquants

Les BB ont une place de choix dans le traitement anti-HTA du patient MRC. Certains BB (par ex. carvedilol, métoprolol, propranolol) ne s'accumulent pas lorsque le DFG chute (ce qui n'est pas le cas de l'aténolol ou du bisoprolol) et sont à privilégier pour limiter le risque de bradycardie sévère. Les BB peuvent être associés avec l'ensemble des agents anti-HTA. Il est important de tenir compte des propriétés chronotropes négatives des autres agents prescrits (par ex. diltiazem). Si aucun BB n'est supérieur, certains BB sont lipophiles (par ex. bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol) et peuvent être à risque d'effets secondaires centraux (fatigue, insomnie, cauchemars, confusion) surtout s'ils sont associés à des anti-HTA à actions centrales (par ex. clonidine) ou que le patient est âgé. Certains BB pourraient être supérieurs en termes de réduction de mortalité lors de décompensation cardiaque modérée à sévère (carvedilol, métoprolol succinate) ou d'infarctus du myocarde récent (carvedilol, métoprolol tartrate, propranolol, timolol). Cependant, aucune recommandation spécifique n'existe pour le patient MRC souffrant de décompensation cardiaque.

Antagonistes calciques

Les AC sont fréquemment utilisés pour le traitement de l'HTA, de l'angor ou de la tachycardie supra-ventriculaire (non-dihydropyridiques, diltiazem). La majorité des AC appartiennent à la classe des dihydropyridines (amlodipine, nifédipine, lercanidipine, etc.). Leur métabolisme est indépendant de la fonction rénale (à l'exception de la nicardipine et de la nimodipine) et leur prescription ne nécessite donc pas d'adaptation posologique. A noter que chez le patient transplanté, certains AC peuvent interagir avec le métabolisme des inhibiteurs de la calcineurine et des inhibiteurs mTOR, augmentant leur concentration plasmatique.

La protéinurie peut influencer le choix des AC. En effet, le diltiazem possède une action vasodilatatrice par son action sur les canaux calciques de type T des artérioles glomérulaires afférente et efférente. Par ce mécanisme d'action, il peut diminuer la protéinurie⁴² et être considéré comme option supplémentaire en cas de protéinurie non contrôlée par les IEC/sartans.

En raison d'un effet vasodilatateur artériel isolé, les œdèmes périphériques sont une complication classique et fréquente d'un traitement prolongé par AC (20-40 % des patients après 12 mois de traitement). Dans ce cas, l'association d'un AC avec un IEC/sartans réduit significativement l'importance de ces œdèmes grâce à leur action vasodilatatrice mixte, artérielle et veineuse^{43,44}. Enfin, l'association AC/IEC pourrait être d'efficacité supérieure en comparaison à l'association IEC/HCT chez le patient MRC souffrant d'HTA (ACCOMPLISH)³⁹.

Agents centraux alpha-agonistes

Ils ont une action anti-HTA par un effet vasodilatateur lié à la réduction des efférences orthosympathiques cérébrales. Les principaux agents sont la moxonidine, la clonidine et la méthyldopa. Même s'ils n'interfèrent pas ou peu avec les autres anti-HTA, ils ne sont jamais utilisés en 1^{re} ligne mais sont une intéressante thérapie d'adjonction dans les situations difficiles (HTA résistante, effets indésirables des médicaments de 1^{re} ligne). Leurs principaux effets secondaires sont une intolérance digestive, une fatigabilité, vertiges, céphalées et hypotension orthostatique expliquant leur place de 2^e ligne (par ex. 10-15 % des patients MRC pour la moxonidine). Par ailleurs, la moxonidine a été associée à une majoration de mortalité en cas de décompensation cardiaque avancée (étude MOXCON)⁴⁵.

Alpha-bloquants et vasodilatateurs directs

Ils agissent par vasodilatation périphérique. Les principaux agents sont la prazosine, la doxazosine et la térazosine. Ils constituent une thérapie d'adjonction de dernière ligne chez le patient MRC, en cas d'échec ou d'intolérance thérapeutique des agents de 1^{re} ligne. Par leur action sur le muscle du col vésical, ils peuvent

constituer une option de choix en cas d'hypertrophie bénigne de la prostate. Ils ne sont pas influencés par la fonction rénale et ne requièrent donc pas d'adaptation posologique. Les effets secondaires fréquents sont l'hypotension orthostatique, la tachycardie, les céphalées et des œdèmes.

Enfin, le chlorhydrate d'hydralazine est un agent vasodilatateur direct qui ne requiert pas d'adaptation posologique. Il n'est disponible qu'en prescription magistrale, et est utilisé en cas d'HTA résistante. Les effets secondaires attendus sont des céphalées, tachycardies, des œdèmes, parfois sévère y compris péricardiques, justifiant l'administration conjointe de diurétiques.

HYPERTENSION ARTERIELLE RESISTANTE ET DENERVATION RENALE

L'HTA résistante est définie par la nécessité d'utiliser au moins 3 agents anti-HTA dont un diurétique. Face à une HTA résistante, il convient d'exclure un effet " blouse blanche " par les auto-mesures et/ou un monitoring ambulatoire de la pression artérielle. Les causes d'HTA secondaires classiques (hyperaldostéronisme primaire ou secondaire, syndrome des apnées du sommeil, etc.) et moins classiques (phéochromocytome, maladie de Cushing, hyperparathyroïdie sévère, coarctation aortique, etc.) seront recherchées. Il est également important d'évaluer l'inobservance thérapeutique qui concerne plus de 50 % des HTA jugées résistantes. L'inobservance thérapeutique est généralement motivée par le coût des traitements, la non-perception de l'intérêt thérapeutique, les effets secondaires ou encore le nombre de pilules quotidiennes. Il est également important de reconsidérer le traitement et d'évaluer l'efficacité du traitement prescrit (par ex. thiazidiques et faible DFG).

La dénervation rénale est un nouveau traitement à l'étude dans l'HTA résistante⁴⁶. Cependant, la majorité des études ont exclu les MRC modérées ou sévères. Il est donc trop tôt que pour considérer cette thérapeutique chez le patient MRC, d'autant plus que les 2 études adéquatement randomisées et contrôlées aboutissent à des résultats différents : dans SIMPLICITY HTN-3, la dénervation n'était pas supérieure à une intervention " sham "⁴⁷ alors que DENERTHTN montre une supériorité de la dénervation par rapport à un traitement médicamenteux bien standardisé⁴⁸.

QUEL SUIVI POUR LE PATIENT MRC ?

Lors de l'instauration d'un traitement anti-HTA il sera important de suivre le patient. S'il est contrôlé, un suivi est recommandé toutes les 4 à 12 semaines, afin de détecter une hypotension secondaire à un contrôle trop strict. Si sa TA reste incontrôlée, il sera utile de modifier le traitement endéans les 2 à 4 semaines. Par ailleurs, la MRC en elle-même requiert un suivi médical régulier, dont la fréquence dépendra essentiellement

de la cause et du stade de sévérité⁸.

CONCLUSIONS

HTA et MRC sont 2 pathologies qui s'entre-tiennent mutuellement. Les patients MRC ont un risque d'évènement CV important et le risque d'évoluer vers un stade terminal est accru chez le patient HTA. L'auto-mesure régulière de la TA (et la réalisation de MAPA) doit être encouragée. La limitation du risque CV dépend étroitement de la combinaison de mesures hygiéno-diététiques et d'un traitement anti-HTA bien conduit. En l'absence de protéinurie, le choix des agents anti-HTA sera guidé par les comorbidités du patient et la cible sera généralement d'obtenir une TA \leq 140/90 mmHg. Chez le patient protéinurique et en tenant compte des limitations (par ex. risque d'hyperkaliémie, d'hypotension orthostatique), le traitement anti-HTA doit comprendre un IEC/sartans auquel il sera possible d'ajouter la spironolactone (en surveillant de près la kaliémie) et finalement le diltiazem pour une action anti-protéinurique et un contrôle tensionnel optimal (\leq 130/80 mmHg). Par ailleurs, les cibles de TA peuvent être assouplies chez les patients plus âgés ou à risque afin de limiter les effets secondaires (par ex. hypotension orthostatique). Enfin, le suivi des patients MRC et l'évaluation régulière de leur contrôle de TA dans le cadre de trajectoires de soins bien identifiés.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Perry HM, Jr., Miller JP, Fornoff JR *et al.* : Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 1995 ; 25 : 587-94
2. Tsioufis C, Vezali E, Tsiachris D *et al.* : Left ventricular hypertrophy versus chronic kidney disease as predictors of cardiovascular events in hypertension : a Greek 6-year-follow-up study. *Journal of hypertension* 2009 ; 27 : 744-52
3. Ruilope LM, Zanchetti A, Julius S *et al.* : Prediction of cardiovascular outcome by estimated glomerular filtration rate and estimated creatinine clearance in the high-risk hypertension population of the VALUE trial. *Journal of hypertension* 2007 ; 25 : 1473-9
4. Patel A, Group AC, MacMahon S *et al.* : Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 829-40
5. Sonawane KB, Qian J, Hansen RA : Utilization patterns of antihypertensive drugs among the chronic kidney disease population in the United States : a cross-sectional analysis of the national health and nutrition examination survey. *Clinical therapeutics* 2015 ; 37 : 188-96
6. Sarafidis PA, Georgianos PI, Zebekakis PE : Comparative epidemiology of resistant hypertension in chronic kidney disease and the general hypertensive population. *Seminars in nephrology* 2014 ; 34 : 483-91
7. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR : Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *Journal of the American Society of Nephrology* : *JASN* 2009 ; 20 : 1069-77

8. Group KBPW. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney international supplements* 2012 ; 2 : 337
9. Chronic Kidney Disease Prognosis C, Matsushita K, van der Velde M *et al.* : Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010 ; 375 : 2073-81
10. Wright JT, Jr., Bakris G, Greene T *et al.* : Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *Jama* 2002 ; 288 : 2421-31
11. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S : Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril : the HOPE randomized trial. *Annals of internal medicine* 2001 ; 134 : 629-36
12. Fukui T, Rahman M, Hayashi K *et al.* : Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial of cardiovascular events in high-risk hypertensive patients : rationale, design, and methods. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2003 ; 26 : 979-90
13. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACEiswcdI, Yusuf S, Teo K *et al.* : Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors : a randomised controlled trial. *Lancet* 2008 ; 372 : 1174-83
14. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY : Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England journal of medicine* 2004 ; 351 : 1296-305
15. James PA, Oparil S, Carter BL *et al.* : 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults : report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama* 2014 ; 311 : 507-20
16. Verbeke F, Lindley E, Van Bortel L *et al.* : A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the management of blood pressure in non-dialysis-dependent chronic kidney disease : an endorsement with some caveats for real-life application. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2014 ; 29 : 490-6
17. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL *et al.* : KDOQIUS commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2013 ; 62 : 201-13
18. Powers BJ, Olsen MK, Smith VA, Woolson RF, Bosworth HB, Oddone EZ : Measuring blood pressure for decision making and quality reporting : where and how many measures ? *Annals of internal medicine* 2011 ; 154 : 781-8, W-289-90
19. Andersen MJ, Khawandi W, Agarwal R : Home blood pressure monitoring in CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2005 ; 45 : 994-1001
20. Wuhl E, Hadtstein C, Mehls O, Schaefer F, Escape Trial G : Home, clinic, and ambulatory blood pressure monitoring in children with chronic renal failure. *Pediatric research* 2004 ; 55 : 492-7
21. Group ET, Wuhl E, Trivelli A *et al.* : Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *The New England journal of medicine* 2009 ; 361 : 1639-50
22. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR : Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology* 2011 ; 58 : 1165-73
23. Klahr S, Levey AS, Beck GJ *et al.* : The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *The New England journal of medicine* 1994 ; 330 : 877-84
24. Group AS, Cushman WC, Evans GW *et al.* : Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine* 2010 ; 362 : 1575-85
25. Sarafidis PA, Ruilope LM : Aggressive blood pressure reduction and renin-angiotensin system blockade in chronic kidney disease : time for re-evaluation ? *Kidney international* 2014 ; 85 : 536-46
26. Kovesdy CP, Lu JL, Molnar MZ *et al.* : Observational modeling of strict vs conventional blood pressure control in patients with chronic kidney disease. *JAMA internal medicine* 2014 ; 174 : 1442-9
27. Brouwers FP, Asselbergs FW, Hillege HL *et al.* : Long-term effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria: Ten years of follow-up of Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease Intervention Trial (PREVEND IT). *American heart journal* 2011 ; 161 : 1171-8
28. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE *et al.* : Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *The New England journal of medicine* 2004 ; 351 : 2058-68
29. Fox KM, Investigators EUtorocewPiscAd : Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003 ; 362 : 782-8
30. Arima H, Anderson C, Omai T *et al.* : Effects of blood pressure lowering on major vascular events among patients with isolated diastolic hypertension : the perindopril protection against recurrent stroke study (PROGRESS) trial. *Stroke ; a journal of cerebral circulation* 2011 ; 42 : 2339-41
31. Cheng J, Zhang W, Zhang X *et al.* : Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA internal medicine* 2014 ; 174 : 773-85
32. Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G : Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2008 ; 19 : 999-1007
33. Balamuthusamy S, Srinivasan L, Verma M *et al.* : Renin angiotensin system blockade and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and proteinuria: a meta-analysis. *American heart journal* 2008 ; 155 : 791-805
34. Rahman M, Pressel S, Davis BR *et al.* : Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic : a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Archives of internal medicine* 2005 ; 165 : 936-46
35. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M *et al.* : Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study) : a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008 ; 372 : 547-53
36. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ *et al.* : Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2012 ; 367 : 2204-13

37. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2003 ; 348 : 383-93
38. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE *et al.* : Abnormalities in chronic kidney disease of ambulatory blood pressure 24 h patterning and normalization by bedtime hypertension chronotherapy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2014 ; 29 : 1160-7
39. Jamerson K, Weber MA, Bakris G *et al.* : Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *The New England journal of medicine* 2008 ; 359 : 2417-28
40. Bolognani D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF : Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014 ; 4 : CD007004
41. Buggy J, Mentz RJ, Pitt B *et al.* : A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients. *American heart journal* 2015 ; 169 : 323-33
42. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A : Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney international* 2004 ; 65 : 1991-2002
43. Jamerson KA, Nwose O, Jean-Louis L, Schofield L, Purkayastha D, Baron M : Initial angiotensin-converting enzyme inhibitor/calcium channel blocker combination therapy achieves superior blood pressure control compared with calcium channel blocker monotherapy in patients with stage 2 hypertension. *American journal of hypertension* 2004 ; 17 : 495-501
44. Fogari R, Zoppi A, Derosa G *et al.* : Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. *Journal of human hypertension* 2007 ; 21 : 220-4
45. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J *et al.* : Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *European journal of heart failure* 2003 ; 5 : 659-67
46. Veelken R, Schmieder RE : Renal denervation—implications for chronic kidney disease. *Nature reviews Nephrology* 2014 ; 10 : 305-13
47. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW *et al.* : A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *The New England journal of medicine* 2014 ; 370 : 1393-401
48. Azizi M, Sapoval M, Gosse P *et al.* : Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015.

Correspondance et tirés à part :

J.-M. HOUGARDY
 Hôpital Erasme
 Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation rénale
 Route de Lennik, 808
 B-1070 Bruxelles
 E-mail : Jean-Michel.Hougardy@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 16 juin 2015 ; accepté dans sa version définitive le 28 août 2015.